

氏名 日 比 一 光

授与した学位 博士
専攻分野の名称 歯学

学位授与の番号 博 甲 第 2306 号

学位授与の日付 平成 14 年 3 月 25 日

学位授与の要件 歯学研究科歯学専攻(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題名 口腔扁平上皮癌における微小血管分布と血管内皮細胞に関する免疫組織化学的研究

論文審査委員 教授 菅原 利夫 教授 松村 智弘 教授 永井 教之

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【研究目的】

腫瘍血管は酸素、栄養の補給と代謝産物の排泄により、癌の増殖を促進させること、及び転移に関与していることが知られている。腫瘍血管の同定に関する従来の報告では、血管マーカーとして抗第Ⅷ因子抗体、抗CD31抗体（以下CD31）、抗CD34抗体（以下CD34）を個別に用いる報告が多い。各血管マーカーの染色性は、血管内皮細胞の分化過程、血管成熟過程により相違するという報告があることから、一種類の抗体の結果では、検出されていない血管又は、内皮細胞もあると思われ、従来の報告が真の血管分布や密度を示すかどうか疑問が残る。又、正常血管の内皮細胞と腫瘍血管の内皮細胞での各抗体の染色性が同一であるかどうか不明である。そこで著者は複数の抗体を用いることにより、組織内における各分化過程の血管、内皮細胞をできる限り検出し、口腔扁平上皮癌の血管分布と性状から転移能との相関性を検討できると考えた。

本研究は、従来の血管マーカーと共に、腫瘍血管マーカーとされる抗CD105抗体（以下CD105）を加え、複数の抗体を用い、口腔扁平上皮癌における血管内皮細胞の分布と性状を明らかにし、リンパ節転移との相関性を検討した。

【材料および方法】

材料は岡山大学歯学部附属病院病理検査室で扱った扁平上皮癌40例を対象とした。対象として正常粘膜組織5例を用いた。得られた検体は10%中性緩衝ホルマリン溶液にて固定後、パラフィン包埋した標本を4 μ mで連続切片で薄切した。

免疫組織化学的染色：血管内皮細胞のマーカーとして、抗CD31抗体（JC/70A、DAKO社）、抗CD34抗体（NU-4A1、Nichirei社）、抗CD105抗体

(Sn6h、DAKO社)を1次抗体として用いた。尚、血管基底膜を同定するために抗Ⅳ型コラーゲン抗体(H11、Shigei Medical Lab. Inst.)を1次抗体として用いた。連続切片は脱パラフィン後、0.03%過酸化水素メタノール溶液に30分浸漬し、以下に述べるようにABC法(Vector、ABC kit)にて免疫組織化学的染色を行った。発色は3, 3'-ジアミノベンチジンにて行い、Mayerのヘマトキシリンで対比染色し、光顕的に観察した。

抗体の特性

CD31: 血小板相互間凝集接着分子

CD34: 細胞膜貫通型シアル化糖蛋白

CD105: TGF- β 1、- β 3の受容体

Ⅳ型コラーゲン: 血管基底膜

【結果】

I 正常粘膜内

正常粘膜乳頭層の血管はCD31陽性、CD34陽性、CD105陽性で、このパターンをA型とした。

正常粘膜網状層の血管はCD31陽性、CD34陽性、CD105陰性で、このパターンをB型とした。

II 扁平上皮癌

癌浸潤中央部では癌周囲組織と同様、血管増生を示していた。

①血管分布: 血管が各胞巣周囲を取り囲む場合。(囲繞型)と血管が各胞巣を取り囲むと共に胞巣内に分布する場合(貫通型)がみられた。

②染色パターン: A型とB型だけでなく、以下の染色パターンがみられた。

CD31陰性、CD34陽性、CD105陽性で、このパターンをC型とした。

CD31陰性、CD34陽性、CD105陰性で、このパターンをD型とした。

CD31陰性、CD34陰性、CD105陽性で、このパターンをE型とした。

癌浸潤中央部: 網状型はA型が多い。貫通型はC型が多い。

癌浸潤先端部: C型が多い。

間質反応部: C型、D型が認められた。

癌周囲組織部: A型を示す血管が多く、拡張した内皮細胞は不規則に増加していた。

③転移との相関: 転移をした症例18例中貫通型が13例、囲繞型5例、転移しなかった症例では22例中、囲繞型15例、貫通型7例であり。囲繞型症例よりも貫通型症例でリンパ節転移を生じ、有意な差がみられた。

【まとめ】

口腔扁平上皮癌を三種類の抗体を組み合わせて各部位の血管分布と性状を検索した結果、次の結論を得た。

癌浸潤中央部および癌浸潤先端部ではモデリングの強い毛細血管や未熟な腫瘍血管内皮細胞、幼弱な内皮細胞が多く存在すると考えられた。癌胞巣の血管分布は主として囲繞型、貫通型に分けられたが、胞巣内に浸入する貫通型血管は、幼弱な内皮細胞で構成され、血管の分布及び内皮細胞の性状は転移に密接に関与していると考えられた。

論文審査結果の要旨

腫瘍血管は酸素、栄養の補給と代謝産物の排泄により、癌の増殖を促進させること、及び転移に関与していることが知られている。腫瘍血管の同定に関する従来の報告では、血管マーカーとして抗第Ⅷ因子抗体、抗CD31抗体、抗CD34抗体を個別に用いる報告が多い。各血管マーカーの染色性は、血管内皮細胞の分化過程、血管成熟過程により相違するという報告があることから、腫瘍新生血管マーカーとされるCD105抗体を加えた複数の抗体を用いることにより、口腔扁平上皮癌におけるの微小血管と内皮細胞に関する分布と性状から転移能との相関性を検討している。

口腔扁平上皮癌各部位の血管分布と性状を三種類の抗体を組み合わせ、検索した結果、次の結論を得た。

癌胞巣部および癌浸潤境界部ではリモデリングの強い毛細血管や未熟な腫瘍血管内皮細胞、幼弱な内皮細胞が多く存在すると考えられた。癌胞巣の血管分布は主として囲繞型、貫通型に分けられ、山本・小浜の分類と極めて強い相関が見られた。胞巣内に侵入する貫通型血管は、幼弱な内皮細胞で構成され、血管の分布および内皮細胞の性状は転移に密接に関与していると考えられた。

これらの知見は、口腔扁平上皮癌の血管分布と性状が転移と相関していることを明らかにした点で、非常に有益な研究業績である。

よって申請者は博士（歯学）の学位論文の価値に足るものと認めた。